

2018

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΜΣ «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας,  
Βιοστατιστική και Κλινική  
Βιοπληροφορική»

Πρωτόκολλο τυχαιοποιημένης  
ελεγχόμενης κλινικής μελέτης για την  
αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της  
Ρετεπλάσης στην θεραπεία του οξέος  
εμφράγματος του μυοκαρδίου

A randomized controlled clinical trial protocol for  
assessing the effectiveness of Reteplase for treating  
acute myocardial infarction

ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΚΑΚΔΕΡΗΣ ΑΜ:

M060617026

Συμβουλευτική επιτροπή:

ΔΟΞΑΝΗ ΧΡΥΣΟΥΛΑ

ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΖΙΝΤΖΑΡΑΣ ΗΛΙΑΣ

ΛΑΡΙΣΑ ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2018



## **ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ**

**Η μελέτη θα διεξαχθεί σε συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες γραμμές της Ορθής Κλινικής Πρακτικής, του Διεθνούς Συμβουλίου Εναρμόνισης, του Κώδικα Ομοσπονδιακών Οργανισμών για την προστασία των ανθρώπινων δικαιωμάτων και των Κανόνων των Ελληνικών Ρυθμιστικών Οργανισμών.**

## ΣΕΛΙΔΑ ΥΠΟΓΡΑΦΩΝ

*Η υπογραφή συνιστά την έγκριση του πρωτοκόλλου, παρέχοντας τις απαραίτητες βεβαιώσεις ότι η συγκεκριμένη κλινική μελέτη θα διεξαχθεί σύμφωνα με όλες τις διατάξεις του πρωτοκόλλου, συμπεριλαμβανομένων όλων των δηλώσεων σχετικά με την εμπιστευτικότητα και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της ICH και των Ελληνικών Ρυθμιστικών Αρχών.*

**ΚΥΡΙΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ**

**ΥΠΟΓΡΑΦΗ**

## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

### **ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ**

#### **1. ΚΥΡΙΟΙ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ ΣΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ**

#### **2. ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

- 2.1 Περιγραφή παρέμβασης
- 2.2 Εισαγωγικές έννοιες
- 2.3 Πιθανοί κίνδυνοι
- 2.4 Πιθανά οφέλη
- 2.5 Περιγραφή και δοσολογία
- 2.6 Αποθήκευση φαρμάκου και τρόπος χορήγησης
- 2.7 Πληθυσμός μελέτης και υπολογισμός μεγέθους δείγματος

#### **3. ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

- 3.1 Κυριότερος στόχος της μελέτης
- 3.2 Δευτερεύοντες στόχοι της μελέτης
- 3.3 Καταληκτικά σημεία της μελέτης
  - 3.3.1 Κύριο καταληκτικό σημείο
  - 3.3.2 Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

#### **4. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

- 4.1 Γενικά στοιχεία της μελέτης
- 4.2 Τυχαιοποίηση και monitoring

#### **5. ΕΓΓΡΑΦΗ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ**

- 5.1 Κριτήρια εισόδου στη μελέτη
- 5.2 Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη
- 5.3 Στρατηγική ένταξης
- 5.4 Κριτήρια αποχώρησης των ασθενών και πρόωρη διακοπή της μελέτης

#### **6. ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

- 6.1 Αρχική εκτίμηση και διάγνωση OEM
- 6.2 Έλεγχος ορθής εκτέλεσης της μελέτης

#### **7. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ**

- 7.1 Αξιολόγηση των ασθενών
- 7.2 Αξιολόγηση εργαστηρίου

#### **8. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ**

- 8.1 Καθορισμός παραμέτρων ασφάλειας
- 8.2 Παρακολούθηση ασθενών μετά από μία ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου

#### **9. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ**

- 9.1 Στατιστικές μέθοδοι μελέτης
- 9.2 Κριτήρια διακοπής της μελέτης

**10. ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ**

**11. ΘΕΜΑΤΑ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ**

**12. ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΑΡΧΕΙΩΝ**

**13.ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΑ ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΗΣ ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑΣ**

**14.ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ**

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

## ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ

CRF	Case Report Form
D/W 5%	Dextrose
GCP	Good Clinical Practice
ICH	International Conference on Harmonization
IEC	Independent Ethics Committee
IRB	International Review Board
IV	Intravenous
LBBB	Left Bundle Branch Block
NaCl 0,9 %	Sodium Chloride 0,9 %
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
SD	Standard Deviation
s	standard deviation
AEE	Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο
αΜΕΑ	Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης
ΕΟΦ	Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
ΗΚΓ	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
κα	Και Άλλα
OEM	Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου

## 1.ΚΥΡΙΟΙ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ ΣΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ

### 1.) ΧΟΡΗΓΟΣ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΙ ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΗΛΕΦΩΝΟΥ:

### 2.) ΙΑΤΡΙΚΟΣ ΕΜΠΕΙΡΟΓΝΩΜΟΝΑΣ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΙ ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΗΛΕΦΩΝΟΥ:

### 3.) ΚΥΡΙΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΙ ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΗΛΕΦΩΝΟΥ:

### 4.) ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΟΣ ΙΑΤΡΟΣ

ΟΝΟΜΑΕΠΩΝΥΜΟ :

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΙ ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΗΛΕΦΩΝΟΥ:

### 5.) ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ

ΟΝΟΜΑΤΑ:

ΔΙΕΥΘΥΝΣΕΙΣ:

## 2. ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 2.1 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ

Η φαρμακευτική ουσία που θα διερευνήσει αυτή η μελέτη είναι η ρετεπλάση. Η ρετεπλάση (σκεύασμα Rapilysin σε φιαλίδιο των 10 U) αποτελεί νεότερης γενιάς θρομβολυτικό για την θεραπεία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Χρησιμοποιείται σε δόση 10 U IV bolus εντός 2 min και επανάληψη της ίδιας δόσης μετά από 30 λεπτά.

### 2.2 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί μέχρι σήμερα ένα από κυριότερα αίτια θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες. Οφείλεται συνήθως σε πλήρη απόφραξη επικαρδιακής στεφανιαίας αρτηρίας από σχηματισμό θρόμβου πάνω σε ραγείσα ευάλωτη αθηρωματική πλάκα. Οι στεφανιαίες αρτηρίες αιματώνουν το μυοκάρδιο και πλήρης απόφραξη προκαλεί διατοίχωματική νέκρωση και δυσλειτουργία του τμήματος της καρδιάς που αιματώνουν. Η θεραπεία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου στοχεύει στην άμεση λύση του θρόμβου που προκαλεί απόφραξη του αγγείου το ταχύτερο δυνατό και αποκατάσταση της στεφανιαίας ροής για να μειωθεί η έκταση του εμφράγματος. Αυτό επιτυγχάνεται με δύο τρόπους. 1.) Με πρωτογενή διαδερμική παρέμβαση (PCI) στα στεφανιαία αγγεία (αγγειοπλαστική με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης-stent στο σημείο απόφραξης της αρτηρίας) και 2.) Με θρομβόλυση, δηλαδή με την χρήση φαρμακευτικών ουσιών (θρομβολυτικά) λύεται ο θρόμβος που προκάλεσε την απόφραξη του αγγείου. Τα περισσότερα νοσοκομεία στη χώρα μας δεν διαθέτουν αιμοδυναμικά εργαστήρια για την διενέργεια PCI, σε αντίθεση με τα θρομβολυτικά που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου σε όλα τα νοσοκομεία, ακόμα και στα κέντρα υγείας.

Τα κυριότερα θρομβολυτικά που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι η αλτεπλάση, η ρετεπλάση και η τενεκτεπλάση και παλαιότερα η στρεπτοκινάση. Όσον αφορά το κλινικό όφελος, υπάρχει ελαφρά υπεροχή των νεότερων θρομβολυτικών σε σχέση με την στρεπτοκινάση στην θνητότητα των 30 ημερών, με τίμημα την αύξηση του κινδύνου των ενδοκράνιων αιμορραγιών. Υπάρχει ακόμα δηλαδή η ανάγκη για σύγκριση της αποτελεσματικότητας των νεότερων θρομβολυτικών με την στρεπτοκινάση.

Η μελέτη που θα διεξάγουμε αποτελεί μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3, πολυκεντρική, όπου θα συγκρίνεται το νεότερο θρομβολυτικό ρετεπλάση με την παλαιότερα χρησιμοποιούμενη στρεπτοκινάση. Αξίζει λοιπόν να διερευνηθεί κατά πόσο η ρετεπλάση είναι ασφαλέστερη και αποτελεσματικότερη σε σχέση με την στρεπτοκινάση για την πρώιμη διάλυση του αγγείου και την λύση του θρόμβου και την μείωση της θνητότητας του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Σε δύο κλινικές δοκιμές με πρωταρχικό στόχο την βατότητα των στεφανιαίων αρτηριών (RAPID 1 και 2), ρετεπλάση συσχετίστηκε με υψηλότερους πρώιμους ρυθμούς βατότητας, καθώς και με χαμηλότερη επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας, συγκριτικά με την αλτεπλάση. Μία άλλη κλινική δοκιμή σε περίπου 15.000 ασθενείς για τη σύγκριση της ρετεπλάσης με το επιταχυνόμενο δοσολογικό σχήμα αλτεπλάσης (GUSTO 3) (τυχαιοποίηση ρετεπλάση : αλτεπλάση, 2 : 1), δεν έδειξε στατιστικώς σημαντικές διαφορές για το πρωτεύον τελικό σημείο της θνητότητας την 30<sup>η</sup> ημέρα (ρετεπλάση: 7,47%, αλτεπλάση 7,23%, p=0,61) ή για το συνδυασμένο τελικό σημείο της θνητότητας την 30<sup>η</sup> ημέρα και του μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου με αναπηρία (ρετεπλάση: 7,89%, αλτεπλάση 7,88%, p=0.99). Η συνολική συχνότητα των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ήταν 1,64% για την ομάδα της ρετεπλάσης και 1,79 % για την ομάδα της αλτεπλάσης. Στην



ομάδα της ρετεπλάσης, το 49,4% αυτών των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ήταν θανατηφόρα και το 27,1% αυτών επέφεραν αναπηρία. Στην ομάδα της αλτεπλάσης, το 33,0% ήταν θανατηφόρα και το 39,8% επέφεραν αναπηρία.

### **2.3 ΠΙΘΑΝΟΙ ΚΙΝΔΥΝΟΙ**

Οι κυριότεροι κίνδυνοι από την χρήση της ρετεπλάσης σε σχέση με την στρεπτοκινάση είναι η μικρή αύξηση του κινδύνου των εγκεφαλικών (1%) και γαστρεντερικών (5%) αιμορραγιών. Επιπλέον πολύ σημαντική παράμετρος αποτελεί το κόστος, αφού η στρεπτοκινάση είναι φθηνότερη, έχει περίπου ¼ του κόστους των νεότερων θρομβολυτικών.

### **2.4 ΠΙΘΑΝΑ ΟΦΕΛΗ**

Από προηγούμενες μελέτες έχει βρεθεί ότι το ποσοστό πρώιμης (90 min) βατότητας του υπεύθυνου αγγείου για το OEM με την στρεπτοκινάση είναι 60%, ενώ με την ρετεπλάση 80%. Επιπλέον η στρεπτοκινάση ενοχοποιείται για την πρόκληση αλλεργικών αντιδράσεων (συνήθως του τύπου της υπότασης), που δεν εμφανίζεται με την ρετεπλάση.

### **2.5 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ**

Το υπό διερεύνηση φάρμακο στη μελέτη αυτή είναι η ρετεπλάση. Το φάρμακο αυτό αποτελεί έναν ανασυνδυασμένο ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, που καταλύει τη διάσπαση του ενδογενούς πλασμινογόνου προς πλασμίνη. Η λύση αυτή του πλασμινογόνου λαμβάνει χώρα παρουσία ινώδους. Η πλασμίνη στη συνέχεια διασπά το ινώδες που αποτελεί το κύριο συστατικό του θρόμβου και έτσι ασκείται η θρομβολυτική της δράση.

- 1.) ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ : ΡΕΤΕΠΛΑΣΗ
- 2.) ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ : σκεύασμα RAPILYSIN σε φιαλίδιο των 10 U
- 3.) ΔΟΣΗ : 10 U IV bolus εντός 2 min και επανάληψη της ίδιας δόσης μετά 30 min.
- 4.) ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ : IV (ενδοφλεβίως)
- 5.) ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΖΩΗΣ : 3 ΧΡΟΝΙΑ

Η κλινική δοκιμή θα διεξαχθεί σύμφωνα με το πρωτόκολλο , το GCP, και τις ισχύουσες κανονιστικές απαιτήσεις.

### **2.6 ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Το φάρμακο θα διατίθεται από τον χορηγό μετά από έγκριση της έρευνας από τον ΕΟΦ και αφού εγκριθεί και από το εκάστοτε συμβούλιο των νοσοκομείων στα οποία θα διεξαχθεί η έρευνα. Τα σκευάσματα θα πρέπει να αποθηκεύονται σε ψυγεία σε θερμοκρασία από 20-25 βαθμούς κελσίου. Τα φιαλίδια θα πρέπει να φυλάσσονται στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως. Τα ψυγεία θα δοθούν από τον χορηγό μία εβδομάδα πριν την αρχική ημερομηνία αποθήκευσης των φαρμάκων. Κάθε μέρα ανά 12ωρο θα ελέγχεται η θερμοκρασία και θα πρέπει να υπάρχει η υπογραφή του εκάστοτε ελεγκτή στο διάγραμμα του κάθε ψυγείου. Έλεγχος θα διεξάγεται κανονικά και τα σαββατοκύριακα και τις αργίες. Στο διάγραμμα κάθε ψυγείου θα αναγράφεται πάντοτε η ημερομηνία και η ώρα ελέγχου για την ορθή συντήρηση των σκευασμάτων.

Όταν χρησιμοποιείται ένα φιαλίδιο για θρομβόλυση θα πρέπει οπωσδήποτε να καταγράφεται σε ειδικό έντυπο ο αριθμός του ψυγείου από το οποίο προέρχεται. Επιπλέον θα αναγράφεται το όνομα και η υπογραφή του γιατρού που χορήγησε το εκάστοτε φιαλίδιο και αυτό θα επιβεβαιώνεται από μηνιαίο έλεγχο για διασταύρωση όλων των αποτελεσμάτων.

## 2.7 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Ο αναμενόμενος πληθυσμός θα είναι ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου που έχουν ενδείξεις για θρομβόλυση και προσέρχονται στο νοσοκομείο εντός των πρώτων 12 ωρών από την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Για τον υπολογισμό του αριθμού των ατόμων που θα χρειαστούμε στην μελέτη μας πρέπει να γνωρίζουμε ότι από προηγούμενη έρευνα η στρεπτοκινάση προκαλεί αναφερόμενη μείωση της θνητότητας 23% ( $\mu_1=0,23$ ) με τυπική απόκλιση  $SD=0,4$ . Στη μελέτη αυτή θεωρούμε κλινικά σημαντική μια μείωση της θνητότητας με την ρετεπλάση 28% ( $\mu_2=0,28$ ) οπότε  $\Delta=0,28-0,23=0,05$ . Επιπλέον θέλουμε  $Power=90\%$  και  $p=0,05$ .

Άρα ο συνολικός αριθμός ατόμων που θέλουμε είναι

$$n \geq 2 \left( \frac{s}{\Delta} \right)^2 (1.96 + 1.28)^2$$

$$n \geq 8^2 \cdot 3.24^2$$

$$n \geq 1344$$

Το 1,96 είναι το 5% σημείο της κανονικής κατανομής

Το 1,28 είναι το 10% σημείο της κανονικής κατανομής

Επομένως στην μελέτη μας χρειαζόμαστε τουλάχιστον 1344 άτομα. Παρόλα αυτά επειδή κάποιοι ασθενείς μπορεί να αποχωρήσουν κατά την διάρκεια της μελέτης θα χρειαζούμε 1500 ασθενείς για την κάλυψη των απωλειών.

## 3. ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

### 3.1 ΚΥΡΙΟΤΕΡΟΣ ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο κυριότερος στόχος της μελέτης αυτής είναι η εξέταση της αποτελεσματικότητας της ρετεπλάσης ως εναλλακτικής θεραπείας του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Αποσκοπεί στην ανάδειξη μείωσης της θνησιμότητας στα τρία χρόνια μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε σχέση με την καθιερωμένη θεραπεία με την στρεπτοκινάση.

### 3.2 ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΕΣ ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Εκτός του πρωταρχικού στόχου της μελέτης αυτής δηλαδή στην διερεύνηση της μείωσης της θνησιμότητας ανάμεσα στα δύο θρομβολυτικά θα μελετηθούν και τα εξής σημεία:

- 1.) Η επανεμφάνιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου στους ασθενείς των δύο ομάδων μέσα στα πρώτα τρία χρόνια.
- 2.) Η εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας μετά την χρήση κάθε θρομβολυτικού (π.χ. εγκεφαλικής αιμορραγίας ή αιμορραγίας γαστρεντερικού).
- 3.) Η εμφάνιση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου στα πρώτα τρία χρόνια.
- 4.) Καταγραφή των κυριότερων αιτιών νοσηλείας μέσα στην τριετία.

Για την μελέτη των παραπάνω δευτερευόντων στόχων θα χρησιμοποιήσουμε το chi-square test.

### 3.3 ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

#### 3.3.1 ΚΥΡΙΟ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ

Η υπόθεση ότι η ρετεπλάση υπερτερεί της στρεπτοκινάσης στη μείωση της θνησιμότητας θα μελετηθεί με την χρήση του “survival analysis με Kaplan-Meier test”. Γνωρίζουμε ότι με την χρήση της ρετεπλάσης υπάρχει αύξηση της πιθανότητας λύσης του θρόμβου σε σχέση με την στρεπτοκινάση και χρειάζεται να ελέγξουμε αν αυτή η πρώιμη βατότητα του υπεύθυνου αγγείου για το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σημαίνει και μείωση της θνησιμότητας στα τρία έτη.

#### 3.3.2 ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΑ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

Για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης μας θα χρησιμοποιήσουμε το chi-square test. Αφού συγκεντρωθούν τα στοιχεία όλων των ασθενών από τα τρία χρόνια παρακολούθησης θα υπολογίσουμε τον συνολικό αριθμό σε κάθε ομάδα των ασθενών που εμφάνισαν ξανά OEM. Έτσι θα γνωρίζουμε ότι από τους 1500 ασθενείς οι 750 που έλαβαν ρετεπλάση επανεμφάνισαν οι 50 για παράδειγμα, ενώ από τους 750 που έλαβαν στρεπτοκινάση εμφάνισαν 100. Τα δεδομένα μας έχουν την μορφή ενός 2x2 πίνακα και θα εφαρμόσουμε  $\chi^2$  test.

ΕΠΑΝΕΜΦΑΝΙΣΗ OEM		
	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ Α (ρετεπλάση)	50	700
ΘΕΡΑΠΕΙΑ Β (στρεπτοκινάση)	100	650

Εφόσον το  $p$  είναι στατιστικά σημαντικό, υπάρχει σχέση ανάμεσα στην εφαρμογή της θεραπείας και στο αποτέλεσμα. Στη συνέχεια θα δούμε το OR το οποίο θα είναι στατιστικά σημαντικό εφόσον δεν περιλαμβάνει την μονάδα, και η ερμηνεία του θα έχει ως εξής: Η θεραπεία Β έχει  $1/ OR$  μεγαλύτερη σχετική πιθανότητα επανεμφάνισης OEM σε σχέση με την θεραπεία Α. Το ίδιο θα κάνουμε για τον υπολογισμό και των υπόλοιπων δευτερευόντων στόχων όπως στο παραπάνω παράδειγμα.

## 4. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

### 4.1 ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη μας θα πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, διπλά τυφλή κλινική μελέτη. Συγκεκριμένα είναι μια παράλληλη κλινική δοκιμή κατά την οποία οι ασθενείς θα τυχαιοποιηθούν στα 2 θρομβολυτικά και στην συνέχεια θα παρακολουθήσουμε την τριετή πορεία της υγείας τους.

Πρόκειται για μία πολυκεντρική κλινική μελέτη φάσης 3 και θα συγκεντρωθούν στοιχεία από 100 διαφορετικά νοσοκομεία σε όλη την Ελλάδα. Στην μελέτη μας θα εντάσσονται μετά από συγκατάθεση και πλήρη ενημέρωση ασθενείς που προσέρχονται στα Επείγοντα Ιατρεία των Νοσοκομείων με διάγνωση OEM(οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου). Η μελέτη θα συνεχιστεί μέχρι την συγκέντρωση 1500 εμφραγματιών και ο καθένας θα παρακολουθείται για 3 συνεχόμενα έτη. Επιπλέον η μελέτη μας πρόκειται για μια

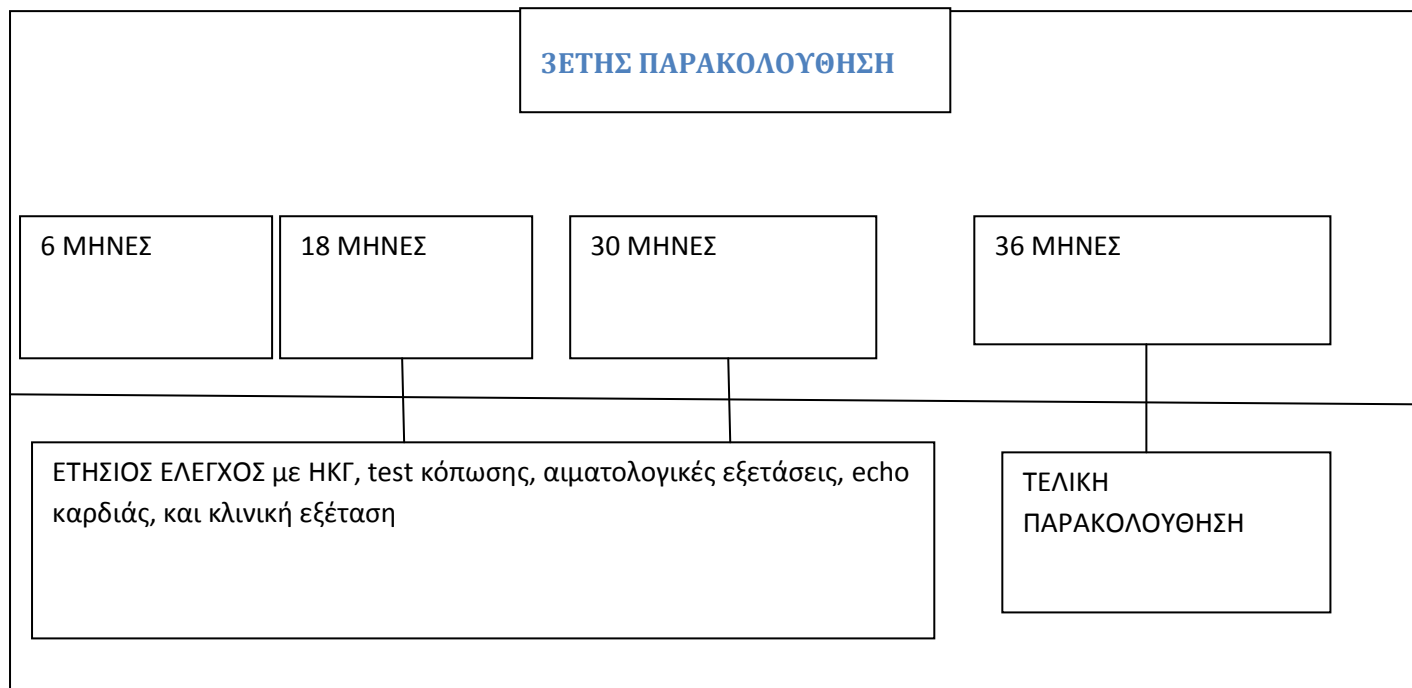
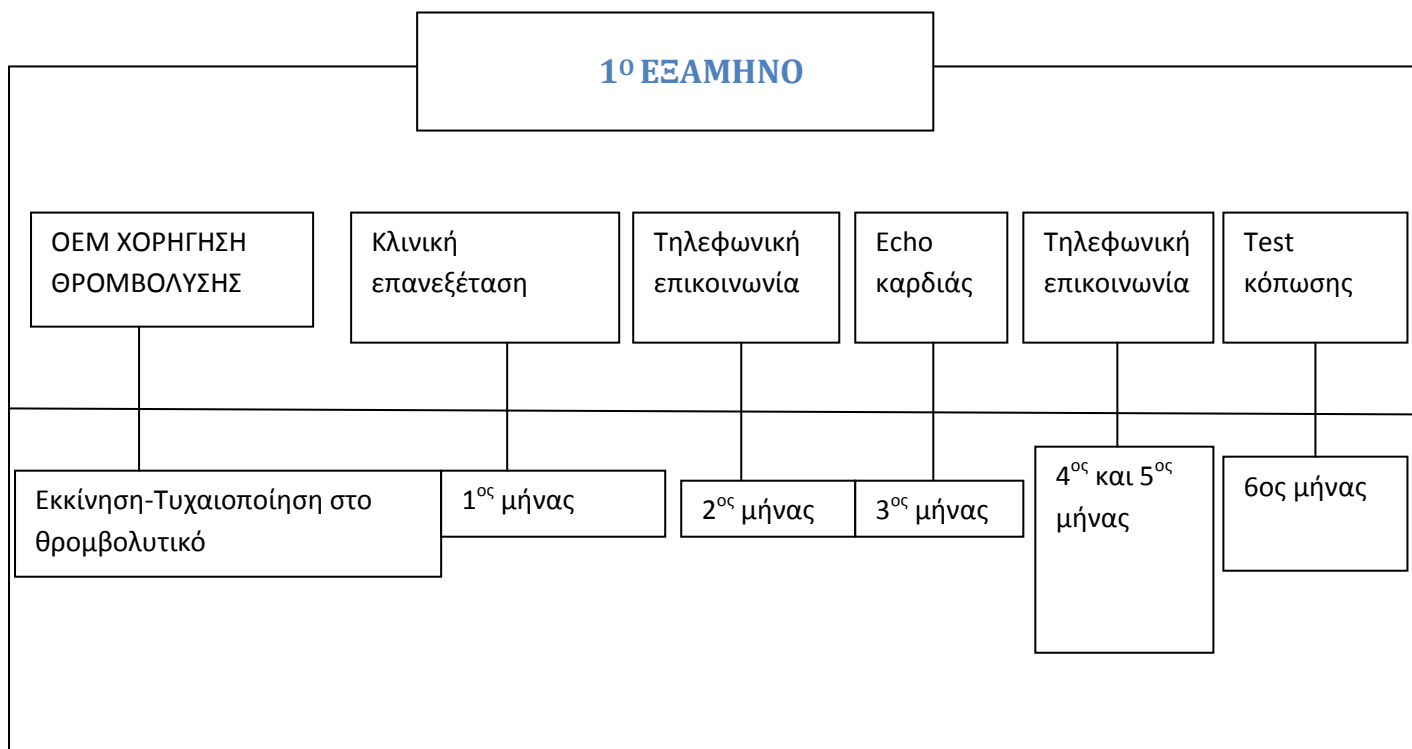
superiority trial αφού θέλουμε να αποδείξουμε την κλινική και στατιστική ανωτερότητα της ρετεπλάσης σε σχέση με την στρεπτοκινάση.

#### 4.2 ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ MONITORING

Η τυχαιοποίηση γίνεται με την τεχνική Simple Randomization ώστε οι δύο ομάδες που θα δημιουργηθούν από την χορήγηση των δύο θρομβολυτικών να έχουν ίσο αριθμό ατόμων. Η μελέτη αυτή είναι μία διπλά τυφλή μελέτη, δηλαδή ο θεράπων και ο ασθενής δεν γνωρίζουν ποιο από τα δύο θρομβολυτικά χρησιμοποιήθηκε σε κάθε θρομβόλυση. Στην Simple Randomization τεχνική θα χρησιμοποιηθεί ένας πίνακας τυχαίων αριθμών. Σε αυτόν τον πίνακα η κατάταξη των αριθμών είναι τελείως τυχαία και συνεπώς απρόβλεπτη. Στον πίνακα τυχαίων αριθμών υπάρχουν σειρές με ψηφία από 0-9 σε τυχαία σειρά και αποφασίζουμε τον τρόπο αντιστοίχισης σε κάθε θεραπεία. Έτσι στην συγκεκριμένη μελέτη οι αριθμοί 0-4 αντιστοιχούν στην χορήγηση ρετεπλάσης (θεραπεία Α για τον θεράποντα και τον ασθενή που δεν γνωρίζουν τι θεραπεία λαμβάνουν) ενώ οι αριθμοί 5-9 στην χορήγηση στρεπτοκινάσης (θεραπεία Β). Επειδή χρησιμοποιούμε μεγάλο αριθμό ασθενών δεν φοβόμαστε ότι θα υπάρξει άνιση κατανομή στις 2 ομάδες. Με αυτόν τον τρόπο τυχαιοποιούνται οι ασθενείς μας σε όλα τα νοσοκομεία που θα συμμετέχουν στην μελέτη.

Μετά την θρομβόλυση διακομίζονται εντός 24ώρου σε νοσοκομείο με αιμοδυναμικό εργαστήριο για πιθανή αγγειοπλαστική. Πριν την μεταφορά καθορίζεται η ημέρα επανεξέτασης στα Τακτικά Εξωτερικά Ιατρεία ακριβώς ένα μήνα μετά την θρομβόλυση. Στην πρώτη τους επίσκεψη λοιπόν διενεργείται ΗΚΓ, κλινική εξέταση, εξετάσεις αίματος και ούρων. Επιπλέον θα ελέγχεται η φαρμακευτική αγωγή που πρέπει να λαμβάνει κάθε ασθενής. Σε όλους μετά τη αγγειοπλαστική θα χορηγείται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, β- αποκλειστές, στατίνη, και α-MEA επί υπέρτασης ή καρδιακής ανεπάρκειας. Επί ενδείξεων ανταγωνιστές της αλδοστερόνης, νιτρώδη, διουρητικά και ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου. Τα αποτελέσματα των εξετάσεων καταγράφονται στον ατομικό έντυπο καταγραφής περιστατικού (CRF) που έχει δημιουργηθεί από την πρώτη επίσκεψη του ασθενούς στο νοσοκομείο όταν και θρομβολύθηκε. Επιπλέον σε οποιαδήποτε επίσκεψη καταγράφεται οποιαδήποτε επιπλοκή του ασθενούς όπως κάποια αιμορραγία, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κλπ. Στον επόμενο μήνα γίνεται μόνο τηλεφωνική επικοινωνία με τον ασθενή για την εκτίμηση κυρίως επιπλοκών που μπορεί να εμφανιστούν και τον τρίτο μήνα διενεργείται echo καρδιάς για να δούμε αν τυχόν έχει εμφανιστεί καρδιακή ανεπάρκεια μετά το OEM και άλλες παραμέτρους (κλάσμα εξώθησης, διαστολική δυσλειτουργία, υποκινησίες κ). Στη συνέχεια θα γίνεται τηλεφωνική επικοινωνία τον 4<sup>ο</sup> και 5<sup>ο</sup> μήνα, ενώ τον 6<sup>ο</sup> μήνα θα διενεργείται test κόπωσης για να εκτιμηθεί η ικανότητα του ασθενούς για άσκηση, η επανεμφάνιση στεφανιαίας νόσου επί θετικότητας της εξέτασης, η εκτίμηση της θεραπείας του ασθενούς κ. Όλα τα αποτελέσματα θα καταγράφονται στο CRF του κάθε ασθενούς.

Στη συνέχεια οι ασθενείς θα επανεκτιμούνται κάθε χρόνο δηλαδή στους 18 και 30 μήνες μετά την ένταξή τους στην μελέτη. Στην κάθε επίσκεψη θα διενεργείται ΗΚΓ, echo καρδιάς, test κόπωσης, αιματολογικός έλεγχος, κλινική εξέταση και λήψη ιστορικού για την εμφάνιση ανεπιθύμητων επιπλοκών. Κατά την τελική επίσκεψη στο τέλος της τριετής παρακολούθησης της μελέτης θα ολοκληρώνεται το κάθε έντυπο περιστατικού με τελική εκτίμηση μόνο ύπαρξης ανεπιθύμητων επιπλοκών στους ασθενείς και ολοκλήρωση του φακέλου του ασθενούς. Τέλος εκτός από τα ανεπιθύμητα συμβάντα θα πρέπει να σημειώνεται και ο θάνατος κάποιου ασθενούς. Το monitoring των ασθενών συνοψίζεται στο παρακάτω σχεδιάγραμμα.



Μετά το τέλος της μελέτης θα γίνει επεξεργασία των αποτελεσμάτων που συγκεντρώθηκαν για την ανάδειξη μείωσης της θνησιμότητας με την χρήση της ρετεπλάσης στα τρία χρόνια μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε σχέση με την καθιερωμένη θεραπεία με την στρεπτοκινάση. Η μείωση της θνητότητας θα μελετηθεί με την χρήση του “survival analysis με Kaplan-Meier test”. Επιπλέον θα συγκεντρωθούν και τα απαραίτητα στοιχεία για την διερεύνηση των δευτερευόντων στόχων όπως αναφέρθηκαν στο αντίστοιχο κεφάλαιο.

## 5. ΕΓΓΡΑΦΗ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

### 5.1 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

Τα κριτήρια που πρέπει να πληρούν οι ασθενείς για ένταξή τους στην μελέτη είναι τα εξής:

- 1.) Να πάσχουν τεκμηριωμένα από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά την προσέλευση τους στα Επείγοντα Ιατρεία επιβεβαιωμένο με ηλεκτροκαρδιογράφημα.
- 2.) Να έχουν ενδείξεις θρομβόλυσης, οι οποίες είναι:
  - α.) Άτομα με κλινική εικόνα οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου εντός των προηγούμενων 12 ωρών και συνοδό
    - Ανάσπαση του διαστήματος ST  $\geq 1$  mm σε τουλάχιστον 2 παρακείμενες απαγωγές στο ΗΚΓ ή
    - Νέο ή υποτιθέμενο νέο αποκλεισμό του αριστερού σκέλους (LBBB) ή
    - ΗΚΓ εικόνα αληθώς οπισθίου εμφράγματος μυοκαρδίου (ανάσπαση διαστήματος ST  $\geq 0,5$  mm στις οπίσθιες απαγωγές V7-V9)
  - β.) Μετά 12 ώρες (12-24) από την έναρξη των συμπτωμάτων όταν υπάρχει ένδειξη συνεχιζόμενης ισχαιμίας (επιμονή του πόνου και παραμονή ανάσπασης του διαστήματος ST).
- 3.) Ηλικία τουλάχιστον 18 ετών.
- 4.) Γραπτή συγκατάθεση του ασθενή.

### 5.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

Οι ασθενείς που θα αποκλείονται από τη μελέτη είναι αυτοί που ενώ έχουν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου παρουσιάζουν κάποια αντένδειξη για θρομβόλυση οπότε αυτοί οδηγούνται κατευθείαν για PCI. Τα κριτήρια λοιπόν αποκλεισμού από την μελέτη είναι τα εξής:

- 1.) Ιστορικό αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) ή ΑΕΕ αγνώστου αιτιολογίας οποιαδήποτε χρονική στιγμή.
- 2.) Ισχαιμικό ΑΕΕ τους προηγούμενους 6 μήνες
- 3.) Κακοήθης όγκος του εγκεφάλου (πρωτοπαθής ή μεταστατικός)
- 4.) Γνωστή δυσπλασία των εγκεφαλικών αγγείων (π.χ. αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία)
- 5.) Υποψία οξέος διαχωρισμού της αορτής
- 6.) Σοβαρό κλειστό τραύμα κρανίου ή προσώπου εντός 3 μηνών
- 7.) Ενεργός εσωτερική αιμορραγία ή αιμορραγική διάθεση (εξαιρείται η έμμηνος ρύση)
- 8.) Παρακέντηση οργάνων που δεν συμπίεζονται π.χ. ήπατος, οσφυονωτιαία παρακέντηση κλπ τις προηγούμενες 24 ώρες.

### 5.3 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΕΝΤΑΞΗΣ

Οι ασθενείς που πληρούν τις προϋποθέσεις ένταξης στην μελέτη θα ενημερώνονται από τους θεράποντες ιατρούς και θα υπογράφουν γραπτή συγκατάθεση. Στην συνέχεια θα τυχαιοποιούνται σε ένα από τα δυο θρομβολυτικά και εντός 24 ωρών θα αποστέλλονται σε νοσοκομείο με αιμοδυναμικό εργαστήριο για στεφανιογραφία. Τα στοιχεία θα συλλέγονται από 100 διαφορετικά νοσοκομεία σε όλη την Ελλάδα. Στη συνέχεια μετά την έξοδο τους από το νοσοκομείο θα υπάρχει monitoring των ασθενών με επισκέψεις και τηλεφωνική επικοινωνία κάθε μήνα για ένα εξάμηνο και μετά κάθε χρόνο μέχρι την τελική παρακολούθηση στο τέλος της τριετίας.

Ο χορηγός και οι υπόλοιποι συνεργάτες του είναι υπεύθυνοι για την διαφύλαξη και την προστασία όλων των αρχείων των ασθενών. Απαραίτητη παράμετρος για την ορθή ολοκλήρωση της μελέτης είναι η διατήρηση της ανωνυμίας και του ιστορικού των ασθενών.

### 5.4 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΧΩΡΗΣΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΩΩΡΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι ασθενείς είναι ελεύθεροι να αποχωρήσουν οποιαδήποτε στιγμή επιθυμούν από τη μελέτη. Επιπλέον και ο ερευνητής μπορεί να ζητήσει από κάποιον ασθενή να αποσυρθεί από την μελέτη εάν

- 1.) Δεν συμμορφώνεται στην φαρμακευτική αγωγή που πρέπει να λαμβάνει μετά το OEM , γιατί με αυτόν τον τρόπο αυξάνεται η πιθανότητα για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο , και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.
- 2.) Δεν τηρεί το αναμενόμενο follow up που έχει οριστεί από το πρωτόκολλο.
- 3.) Αντιληφθεί ότι θέτει σε κίνδυνο τον συμμετέχοντα από την παραμονή του στη μελέτη.

Η μελέτη μπορεί να τερματιστεί πρόωρα εφόσον υπάρχει κάποια επαρκής αιτία. Η πρόωρη διακοπή της μελέτης θα πρέπει να γίνεται γραπτώς από τον υπεύθυνο της απόφασης όπου θα προσδιορίζονται οι ακριβείς αιτίες διακοπής της μελέτης.

## 6. ΠΟΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

### 6.1 ΑΡΧΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ OEM

Η αρχική εκτίμηση θα γίνεται στα Επείγοντα Ιατρεία των νοσοκομείων που έχουν ενταχθεί στην μελέτη. Οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια για θρομβόλυση και δεν παρουσιάζουν κάποια αντένδειξη είναι υποψήφιοι για ένταξη στην μελέτη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται πλήρως σε κατανοητή για αυτούς γλώσσα για την μελέτη αυτή και αφού συμφωνήσουν υπογράφουν το έντυπο έγγραφης συγκατάθεσης. Παρόλα αυτά, αν ο ασθενής δεν είναι ικανός για κάποιο λόγο να ενημερωθεί και να αποφασίσει, τότε ο νόμιμος αποδεκτός εκπρόσωπός του συμπληρώνει το έντυπο έγγραφης συγκατάθεσης και πλέον ο ασθενής έχει ενταχθεί στην μελέτη.

Μετά την διάγνωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου οι ασθενείς θα τυχαιοποιούνται στην λήψη των δύο διαφορετικών θρομβολυτικών. Η τυχαιοποίηση θα γίνεται με την τεχνική Simple Randomization για να παραμείνει σταθερός ο αριθμός των ατόμων στις 2 ομάδες. Επιπλέον η μελέτη είναι διπλά τυφλή δηλαδή οι ασθενείς και οι



θεράποντες ιατροί δεν γνωρίζουν το θρομβολυτικό που θα χρησιμοποιείται κάθε φορά. Οι δόσεις των θρομβολυτικών που θα χρησιμοποιηθούν είναι οι εξής

- 1.) Η ρετεπλάση (Rapilysin) σε δόση 10 U IV bolus εντός 2 min και επανάληψη της ίδιας δόσης μετά από 30 λεπτά.
- 2.) Η στρεπτοκινάση (σκεύασμα Streptase σε φιαλίδιο των 750.000 U) σε δόση 1.500.000 U εντός 30-60 λεπτών (διάλυση σε 100 mL D/W 5% ή NaCl 0,9 %).

Εκτός της θρομβόλυσης όλοι οι ασθενείς θα λαμβάνουν επιπρόσθετα διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, αναλγησία, οξυγόνο, γαστροπροστασία, δυσλιπιδαιμική αγωγή, β-αποκλειστές και επί ενδείξεων κάποιο αντιυπερτασικό.

Όλοι οι ασθενείς ακόμα και επί επιτυχούς θρομβόλυσης θα οδηγούνται εντός 24 ωρών για στεφανιογραφία για την τοποθέτηση stent στην αποφραγμένη αρτηρία (σε περίπτωση μη επιτυχούς θρομβόλυσης θα γίνεται άμεση διακομιδή σε νοσοκομείο με αιμοδυναμικό εργαστήριο για αγγειοπλαστική διάσωσης). Η διάρκεια της νοσηλείας του ασθενούς θα κρίνεται από τον εκάστοτε θεράποντα αλλά συνήθως χρόνος νοσηλείας είναι οι 7 ημέρες.

Στη συνέχεια οι ασθενείς θα παρακολουθούνται κάθε μήνα το πρώτο εξάμηνο με επανεξέταση και τηλεφωνική επικοινωνία. Τον πρώτο μήνα θα τηρείται κλινική επανεξέταση του ασθενούς στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία και έλεγχος ΗΚΓ, αιματολογικών εξετάσεων και ούρων. Τον δεύτερο μήνα θα υπάρχει μόνο τηλεφωνική επικοινωνία, τον τρίτο μήνα echo καρδιάς για πιθανή αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου, τον τέταρτο και πέμπτο μήνα μόνο τηλεφωνική επικοινωνία και τον έκτο μήνα test κόπωσης για αξιολόγηση της επιτυχούς διάνοιξης και της ικανότητας του ασθενή να ασκηθεί. Όλα τα αποτελέσματα θα αναγράφονται απευθείας στο ατομικό έντυπο καταγραφής περιστατικού (CRF) που έχει δημιουργηθεί από την πρώτη επίσκεψη του ασθενούς στο νοσοκομείο όταν και θρομβολύθηκε.

Στο επόμενο χρονικό διάστημα οι ασθενείς θα προσέρχονται κάθε χρόνο για ΗΚΓ, κλινική εξέταση, αιματολογικό έλεγχο, echo καρδιάς και test κόπωσης με τελική παρακολούθηση στα τρία έτη.

## **6.2 ΕΛΕΓΧΟΣ ΟΡΘΗΣ ΕΚΤΕΛΕΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Ο έλεγχος της ορθής εκτέλεσης της μελέτης θα γίνεται κυρίως από εκπροσώπους του χορηγού και του ΕΟΦ. Θα γίνεται ενδεδειγμένος έλεγχος για την σωστή αποθήκευση και συντήρηση των φαρμάκων, έλεγχος για την σωστή καταγραφή και ανανέωση των εντύπων για κάθε περιστατικό και όλα θα πρέπει να γίνονται σε πλήρη συμφωνία των κανόνων που ορίζει το πρωτόκολλο.

## **7. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ**

### **7.1 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

Ο έλεγχος των ασθενών και η αξιολόγηση τους θα γίνεται από τους γιατρούς στα νοσοκομεία που έχουν ενταχθεί στην μελέτη και θα καταγράφονται θάνατοι και ανεπιθύμητα συμβάντα όπως αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια κ.α. Επιπλέον σε κάθε επίσκεψη των ασθενών θα ελέγχεται απαραίτητως

- 1.)Αρτηριακή πίεση
- 2.)Κορεσμός του οξυγόνου
- 3.)Θερμοκρασία
- 4.)Καρδιακή συχνότητα



Η καταγραφή και ορθή συμπλήρωση των εντύπων καταγραφής περιστατικών (CRF) θα ελέγχεται από άτομα που θα ορίσει ο χορηγός ανά τακτά χρονικά διαστήματα (τουλάχιστον κάθε εξάμηνο) χωρίς προειδοποίηση ή κάποια ενημέρωση. Επιπλέον έλεγχος μπορεί να γίνεται και από τον ΕΟΦ.

## **7.2 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ**

Αντίστοιχα θα πρέπει να ελέγχονται και τα εργαστήρια των νοσοκομείων για τα αποτελέσματα που δηλώνουν σε κάθε επίσκεψη των ασθενών. Όλες οι εξετάσεις τους θα πρέπει να αποθηκεύονται και σε ηλεκτρονική μορφή. Πάντα θα πρέπει να είναι παρών μικροβιολόγος για αξιολόγηση των αποτελεσμάτων και για την σωστή λειτουργία του εργαστηρίου. Οι έλεγχοι των εργαστηρίων θα διεξάγονται κανονικά από υπαλλήλους του χορηγού και από τον ΕΟΦ.

## **8. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ**

### **8.1 ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ**

Πρωταρχικός στόχος της μελέτης είναι πάνω από όλα η ασφάλεια των συμμετεχόντων. Κατά τον τακτικό τους έλεγχο θα διενεργείται πλήρης καρδιολογική κλινική εξέταση με λήψη ιστορικού για τυχόν ύπαρξη άτυπου θωρακικού άλγους και παροδικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου που δεν έγινε αντιληπτό από τον ασθενή. Εκτός από τις εξετάσεις που θα γίνονται σε κάθε επίσκεψη έτσι όπως έχει οριστεί από το πρωτόκολλο, πάντοτε θα ελέγχονται τα ζωτικά του σημεία. Επιπλέον θα δοθεί σε κάθε ασθενή ή συνοδό του ένα τηλέφωνο για οποιαδήποτε έκτακτη ανάγκη ώστε να μπορεί να υπάρξει άμεση επικοινωνία του συμμετέχοντα με κάποιον θεράποντα ή μέλος της κλινικής μελέτης.

Καθοριστικό σημείο της μελέτης αποτελεί η πλήρης και σωστή διάγνωση και καταγραφή των ανεπιθύμητων συμβάντων στους συμμετέχοντες. Ως ανεπιθύμητα συμβάντα ορίζονται

- 1.)Ο θάνατος ενός ασθενή στην περίοδο της μελέτης
- 2.)Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- 3.)Μείζονα αιμορραγία (κυρίως αναφερόμαστε σε εγκεφαλική αιμορραγία ή αιμορραγία του γαστρεντερικού)
- 4.)Η επανεμφάνιση OEM

Φυσικά όπως έχει οριστεί από το πρωτόκολλο στους συμμετέχοντες της μελέτης θα γίνεται ένας πληρέστατος καρδιολογικός έλεγχος κατά την διάρκεια της παραμονής τους σε αυτήν. Ο ερευνητής θα ενημερώσει τον χορηγό σε κάθε περίπτωση ανεπιθύμητου συμβάντος εντός 24 ωρών από αυτό. Επιπλέον όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα θα καταγράφονται απευθείας στο CRF του ασθενούς και θα κρίνεται πάντα η συσχέτιση τους με την θρομβολυτική θεραπεία που έλαβε κάθε ασθενής.

Επομένως για την συσχέτιση ενός ανεπιθύμητου συμβάντος με την θρομβολυτική θεραπεία χρησιμοποιούμε τις παρακάτω παραμέτρους:

- 1.)Η χρονική συσχέτιση του ανεπιθύμητου συμβάντος με την θεραπεία π.χ. εγκεφαλική αιμορραγία και θάνατος αμέσως μετά την θρομβόλυση.
- 2.)Η υποχώρηση μετά την διακοπή του φαρμάκου και η επανεμφάνιση όταν χορηγείται.( Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγίας διακόπτεται η θρομβόλυση και διακομίζεται ο ασθενής).
- 3.)Να είναι ήδη γνωστή κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια του θρομβολυτικού (πάντα κατά την διάρκεια της θρομβόλυσης θα πρέπει να είναι ο θεράπων υποψιασμένος για την εμφάνιση αιμορραγίας).

Καίριο σημείο της μελέτης αποτελεί η διασφάλιση της μεταφοράς του ασθενούς σε αιμοδυναμικό εργαστήριο για αγγειοπλαστική σε περίπτωση εμφάνισης κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας του θρομβολυτικού και διακοπεί η θρομβόλυση. Θα πρέπει ο ασθενής να μεταφερθεί για στεφανιογραφία με στόχο την διάνοιξη του υπεύθυνου αγγείου που έχει κλείσει ο θρόμβος.

## **8.2 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΙΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Οι ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν μία ανεπιθύμητη ενέργεια μετά την χορήγηση θρομβόλυσης μπορούν κανονικά να συνεχίσουν να συμμετέχουν στην μελέτη εφόσον το επιθυμούν. Σε περίπτωση σοβαρής αναπηρίας μετά την χορήγηση του φαρμάκου η αξιολόγηση των ασθενών μπορεί να γίνεται στο δικό τους χώρο εφόσον το επιθυμούν από ομάδα γιατρών που θα στελεχώσει ο χορηγός για την διευκόλυνση τους. Οι επισκέψεις θα γίνονται κανονικά όπως έχει οριστεί από το πρωτόκολλο και οι ασθενείς μπορούν να ολοκληρώσουν την μελέτη.

## **9. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ**

### **9.1 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Στο τέλος της τριετίας αφού έχει συγκεντρωθεί ο απαραίτητος αριθμός περιστατικών που έχουμε θέσει, θα συγκριθούν τα αποτελέσματα για να αποδείξουμε ότι η χρήση της ρετεπλάσης στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου μειώνει την θνητότητα σε σχέση με την στρεπτοκινάση με την χρήση του “Survival Analysis με Kaplan-Meier test”. Θα ελέγξουμε λοιπόν την μηδενική υπόθεση ότι δηλαδή δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ως προς τον χρόνο επιβίωσης. Θα χρησιμοποιήσουμε το Log Rank test όπου αν  $p < 0,05$  τότε απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση, άρα οι χρόνοι επιβίωσης των δύο ομάδων διαφέρουν στατιστικά σημαντικά. Με άλλα λόγια οι άνθρωποι που λαμβάνουν την ρετεπλάση θα έχουμε αποδείξει ότι επιβιώνουν περισσότερο σε σχέση με εκείνους που λαμβάνουν την στρεπτοκινάση. Επιπλέον μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε και το διάγραμμα καμπυλών επιβίωσης όπου το εμβαδόν κάτω από την συνάρτηση επιβίωσης της ρετεπλάσης θα είναι μεγαλύτερο από το εμβαδόν συνάρτησης επιβίωσης της στρεπτοκινάσης.

Επιπλέον εκτός της θνησιμότητας θέλουμε να συγκρίνουμε τα δυο θρομβολυτικά και για άλλες παραμέτρους που αποτελούν τους δευτερεύοντες στόχους της μελέτης. Συγκεκριμένα οι δύο ομάδες θα συγκριθούν 1.)για την επανεμφάνιση OEM στα πρώτα 3 χρόνια, 2.)εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας, 3.)εμφάνιση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, 4.) Καταγραφή των κυριότερων αιτιών νοσηλείας (αν υπάρχουν). Οι συγκρίσεις των παραμέτρων αυτών θα γίνουν με το Chi-Square test. Συγκεκριμένα θα μετρήσουμε για όλες αυτές τις παραμέτρους τους ασθενείς κάθε ομάδας που εμφάνισαν τις συγκεκριμένες επιπλοκές μέχρι το τέλος της τριετίας και θα δημιουργήσουμε πίνακες  $2 \times 2$  για να εφαρμόσουμε  $\chi^2$  test. Για παράδειγμα έστω για τον υπολογισμό των σοβαρών αιμορραγιών στο τέλος της μελέτης οι 10 από τους 750 που έλαβαν ρετεπλάση έπαθαν εγκεφαλική αιμορραγία, ενώ στην ομάδα της στρεπτοκινάσης οι 20 από τους 750. Δημιουργούμε τον παρακάτω πίνακα και εφαρμόζουμε  $\chi^2$  test.

	ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	
	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ Α (ρετεπλάση)	10	740
ΘΕΡΑΠΕΙΑ Β (στρεπτοκινάση)	20	730

Εφόσον το  $p$  είναι στατιστικά σημαντικό, υπάρχει σχέση ανάμεσα στην εφαρμογή της θεραπείας και στο αποτέλεσμα. Στη συνέχεια θα δούμε το OR το οποίο θα είναι στατιστικά σημαντικό εφόσον δεν περιλαμβάνει την μονάδα, και η ερμηνεία του θα έχει ως εξής: Η θεραπεία Β έχει 1/ OR μεγαλύτερη σχετική πιθανότητα εμφάνισης αιμορραγίας σε σχέση με την θεραπεία Α. Με αυτόν τον τρόπο θα ελέγχουμε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ρετεπλάσης σε σχέση με την στρεπτοκινάση.

Για τον υπολογισμό του αριθμού των ατόμων που θα χρειαστούμε στην μελέτη μας πρέπει να γνωρίζουμε ότι από προηγούμενη έρευνα η στρεπτοκινάση προκαλεί αναφερόμενη μείωση της θνητότητας 23% ( $\mu_1=0,23$ ) με τυπική απόκλιση  $SD=0,4$ . Στη μελέτη αυτή θεωρούμε κλινικά σημαντική μια μείωση της θνητότητας με την ρετεπλάση 28% ( $\mu_2=0,28$ ) οπότε  $\Delta=0,28-0,23=0,05$ . Επιπλέον θέλουμε  $Power=90\%$  και  $p=0,05$ .

Άρα ο συνολικός αριθμός ατόμων που θέλουμε είναι

$$n \geq 2 \left( \frac{s}{\Delta} \right)^2 (1.96 + 1.28)^2$$

$$n \geq 2 \cdot 8^2 \cdot 3.24^2$$

$$n \geq 1344 \quad \text{Το } 1,96 \text{ είναι το } 5\% \text{ σημείο της κανονικής κατανομής}$$

$$\text{Το } 1,28 \text{ είναι το } 10\% \text{ σημείο της κανονικής κατανομής}$$

Επομένως στην μελέτη μας χρειαζόμαστε τουλάχιστον 1344 άτομα. Παρόλα αυτά επειδή κάποιοι ασθενείς μπορεί να αποχωρήσουν κατά την διάρκεια της μελέτης θα χρειαστούμε συνολικά 1500 ασθενείς για την κάλυψη των απωλειών.

## 9.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο χορηγός υποχρεούται να επιτρέψει την άμεση παρακολούθηση και τον έλεγχο από φορείς των IRB/IEC παρέχοντας άμεση πρόσβαση στα δεδομένα. Επιπλέον η μελέτη μπορεί να σταματήσει προσωρινά για έναν από τους παρακάτω λόγους:

- 1.) Παραβίαση του πρωτοκόλλου
- 2.) Εμφάνιση σε κάποια από τις δύο ομάδες επανειλημμένων παρενεργειών από τα θρομβολυτικά
- 3.) Διοικητικοί λόγοι
- 4.) Μη συμμόρφωση των ασθενών στην αγωγή τους και αλλοίωση των αποτελεσμάτων.

## 10. ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Η μελέτη θα διεξάγεται πάντοτε σύμφωνα με το πρωτόκολλο όμως για την διασφάλιση της ποιότητας της θα πρέπει να ελέγχεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Ο έλεγχος θα διενεργείται από τον χορηγό ή αντιπροσώπους του και φυσικά από τον ΕΟΦ. Ο χορηγός οφείλει να εξασφαλίσει άμεση πρόσβαση σε όλα τα δεδομένα όταν του ζητηθούν και να συνεργάζεται με τους αρμόδιους φορείς για την σωστή διεκπεραίωση της μελέτης. Ο έλεγχος του χορηγού θα πρέπει να εστιάζει στις εξής παραμέτρους:

- 1.) Συμμόρφωση όλων των εργαζομένων στην μελέτη στις διατάξεις του πρωτοκόλλου.

2.) Έλεγχος των εγκαταστάσεων, των αρχείων, των φαρμάκων, και των μέσων συντήρησης.

3.) Έλεγχος όλων των εντύπων καταγραφής περιστατικών για σωστή και λεπτομερή συμπλήρωση.

## **11. ΘΕΜΑΤΑ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ**

Ο ερευνητής οφείλει να διεξάγει την μελέτη σύμφωνα με τις οδηγίες Ορθής Κλινικής Πρακτικής (ICH-GCP) και να διασφαλίζεται πάντοτε η προστασία των συμμετεχόντων. Βασικό μέρος της κλινικής μελέτης αποτελεί η συγκατάθεση του ασθενούς. Ο ερευνητής οφείλει να είναι διαφωτιστικός και να εξηγεί όλους τους στόχους της μελέτης στους υποψήφιους συμμετέχοντες. Η γλώσσα που θα χρησιμοποιεί θα πρέπει να είναι απλή και κατανοητή. Οφείλει να απαντήσει σε όλες τις ερωτήσεις των υποψηφίων και να τους αφήσει ένα χρονικό διάστημα να αποφασίσουν χωρίς καμία πίεση. Σε περίπτωση που ο ασθενής αδυνατεί να ενημερωθεί και να λάβει μία απόφαση ο νόμιμα αποδεκτός εκπρόσωπος του μπορεί να λάβει την απόφαση για ένταξη του στην μελέτη.

Καίριο σημείο αποτελεί και η εξασφάλιση του απορρήτου των συμμετεχόντων. Όλες οι πληροφορίες, τα στοιχεία, οι αιματολογικές εξετάσεις των ασθενών που θα καταγράφονται στο έντυπό τους ή σε οποιαδήποτε ηλεκτρονική μορφή είναι απόρρητα και ο ερευνητής οφείλει να τα προστατέψει. Οι συμμετέχοντες θα πρέπει να ενημερωθούν για την ασφάλεια του απορρήτου της ταυτότητας τους και να εισέρχονται με ασφάλεια στην μελέτη.

## **12. ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΑΡΧΕΙΩΝ**

Ο ερευνητής είναι ο υπεύθυνος για την διατήρηση του ιστορικού των ασθενών, του εντύπου CRF, και των αρχείων της φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνει κάθε ασθενής. Επιπλέον στα αρχεία αυτά είναι καταγεγραμμένοι οι θάνατοι ασθενών, αποτελέσματα των εξετάσεων, ανεπιθύμητα συμβάντα και έντυπα από τις επισκέψεις των ασθενών. Τα έγγραφα αναφοράς των ασθενών θα πρέπει να φυλάσσονται για μια δεκαετία τουλάχιστον και για την φύλαξη τους υπεύθυνος είναι ο ερευνητής. Αποτελούν τεκμηρίωση των δεδομένων που συλλέχτηκαν από την μελέτη και ο ερευνητής θα πρέπει να τα διαθέτει στον χορηγό όποτε του ζητηθεί.

## **13. ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΑ ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΗΣ ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑΣ**

Τα δικαιώματα πνευματικής ιδιοκτησίας που χρησιμοποιήθηκαν στην μελέτη είναι στην δικαιοδοσία του χορηγού. Όλα τα έγγραφα, οποιαδήποτε καινούργια τεχνολογία δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς την έγκριση του. Ο ερευνητής μπορεί να δημοσιεύσει τα αποτελέσματα της έρευνας και τις πληροφορίες που αντλεί από αυτήν.

## 14. ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. ΡΑΛΛΙΔΗΣ Λ. (2015) *Επείγουσα Καρδιολογία*, 3<sup>rd</sup> ed., Nicosia, Cyprus: BROKEN HILL PUBLISHERS LTD, pp 23-54
2. ΒΑΣΙΛΙΚΟΣ Β., ΓΑΒΡΙΗΛΙΔΗΣ Σ., ΓΙΑΝΝΟΓΛΟΥ Γ., ΓΚΕΛΕΡΗΣ Π., ΓΚΕΜΙΤΖΗΣ Κ., ΚΑΡΒΟΥΝΗΣ Χ., ΛΟΥΡΙΔΑΣ Γ., ΜΟΧΛΑΣ Σ., ΠΑΡΧΑΡΙΔΗΣ Γ., ΣΤΥΛΙΑΔΗΣ Ι., ΤΣΙΦΟΔΗΜΟΣ Δ., ΧΑΤΖΗΜΙΛΤΙΑΔΗΣ Σ. (2008) *ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ*, 2<sup>nd</sup> ed., ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ : University Studio Press, pp 363-403
3. ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ Δ. (2016) *ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ*, Nicosia, Cyprus: BROKEN HILL PUBLISHERS LTD, pp 303- 392
4. BRAUNWALD E., ZIPES D., LIBBY P., BONOW R. (2005) *BRAUNWALD ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ*, 7<sup>th</sup> ed., ΝΕΑ ΙΩΝΙΑ : ΜΕΝΔΟΡ ΕΚΔΟΣΕΙΣ, pp 1141-1242